Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik
zu Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. V. Schilling

# Speziell auf Pyramidon reagierende Fälle von Gelenkrheumatismus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster in Westfalen

vorgelegt von

Willy Klein
approbierter Arzt
aus Koblenz a. Rh.

1937

Druck: Heinrich Buschmann Münster i. W., Drubbel 17-18

Dekan: Prof. Dr. Heiderich

1. Referent: Prof. Dr. V. Schilling

2. Referent: Prof. Dr. Lendle

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündl. Prüfung 16. XII. 37

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

*Meinen lieben Eltern gewidmet!*

Ein nicht auf Salicyl und andere Medikationen, aber auf fällig auf Pyramidon reagierender, besonderer Fall von „Gelenkrheumatismus" aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Münster (Westf.) (Direktor: Prof. Dr. V. Schilling) gibt Veranlassung, einiges über die bisherigen Anschauungen sowie Erfolge der medikamentösen Behandlung und bei diesem Falle speziell mit Pyramidon zu berichten.

Die Behandlung des „Rheumatismus" wird im Laufe der Zeit immer Aenderungen erfahren, solange nicht Aetiologie, Pathogenese und damit Diagnose das eigentliche Wesen dieser Krankheit mehr erkennen lassen, um auf Grund dieser Erkenntnisse die Therapie gesichert, allein wirksam und damit rationell zu gestalten.

Der geschichtliche Rückblick zeigt den mannigfachen Wandel in den Beschreibungen dieser Erkrankung, den „rheumatischen Leiden", seitdem wir zuerst von griechischen Aerzten (Hypokrates) etwas über Rheuma unter dem allgemeinen Namen Arthritis wissen (1). Verschiedene Erscheinungsformen des „Rheumatismus" wurden in der Folgezeit immer mehr erforscht, wobei die ursächliche und begriffliche Erklärung eine Hauptrolle einnimmt.

Der „akute Gelenkrheumatismus" wurde durch Ballonius (2) (1538—1616), Arzt zu Paris, von der Gicht abgegrenzt. Ein noch heute geltendes Hauptsymptom, die sprunghaft verschiedene Gelenke befallenden Schmerzen und Schwellungen, wurde von ihm als charakteristisch für diese rheumatische Erkrankung des Bewegungsapparates bezeichnet, im Gegensatz zur Gicht, wo häufig nur eine monartikuläre Affektion auftritt.

Weitere Theorien und Forschungsergebnisse wurden mitgeteilt von Frank, Cullen (1784), Mitschel (1831), Foriep, Friedländer, Prout, Fuller (1852) u. a. (3).

Seit Beginn der Erkenntnisse auf dem Gebiete der Bakteriologie wurde der „akute Gelenkrheumatismus" dann als eine fieberhafte, nicht kontagiös übertragbare Infektionskrankheit angesehen und diese Anschauung hat bis heute immer noch die meisten Anhänger, wenn es auch bisher trotz vielfacher Bemühungen nicht gelungen ist, den spezifischen Er-

reger zu finden. Das klinische Bild zeigt oft eine Entzündung im Bereich der Gelenke, häufig ist auch das Herz an dem Krankheitsprozeß mitbeteiligt.

Die Infektionslehre erbrachte auch die Erkenntnisse, daß nach einer vorausgegangenen Infektion, hauptsächlich durch Gonorrhoe, Dysenterie, Scharlach u. a. Erreger ähnliche, ja fast gleiche Zustandsbilder wie beim eigentlichen echten Gelenkrheumatismus auftreten können, welche von C. Gerhardt (4) u. a. als „Rheumatoide" abgegrenzt wurden. Ursächliche Fragen nach einem Infektionsherd, wie dieser in Deutschland zuerst von Pässler, dann später besonders in Amerika bei der „Focal Infektion" angenommen wird, bleiben jedoch auch heute noch ungeklärt, denn es sind die Meinungen darüber sehr verschieden, ob beispielsweise eine Mandel-, Zahnfleisch- oder Nebenhöhleninfektion einen echten Rheumatismus oder ein Rheumatoid hervorbringt.

Da in den letzten Jahrzehnten die rheumatischen Erkrankungen besonders in England und Holland erheblich zunahmen und damit zu einem volkswirtschaftlichen und sozialen Problem werden, so sind die Forschungen immer mehr gefördert, und neben dem medizinisch-wissenschaftlichen Ausbau ist auch der öffentliche Kampf gegen diese Leiden aufgenommen worden. Wie in fast allen Ländern, so wurde zum Zwecke der Erforschung und Bekämpfung der rheumatischen Erkrankungen in Deutschland im Jahre 1927 die Deutsche Gesellschaft für Rheumabekämpfung gegründet. Ihre Arbeit erstrebt u. a., was hinsichtlich der Ursachenforschung des Rheumas wichtig ist, die Klärung folgender Punkte:

1. Infektionsherd; genaue Messung der Körpertemperatur und Feststellung von Zusammenhängen zwischen Infektionsherd mit der rheumatischen Erkrankung; Prüfung von anaphylaktischen Vorgängen; Blutuntersuchungen über die Zahlverhältnisse der Leukozyten, Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten usw.
2. Rheumatische Diathese oder Konstitutionsanomalie; Stoffwechsel und Blutuntersuchungen; Nachweis von annormalen endokrinen Funktionen oder Veränderungen des autonomen Nervensystems.
3. Störungen der Hautzirkulation.
4. Einwirkung äußerer Faktoren; Kälte, Hitze, Feuchtigkeit und andere klimatische oder atmosphärische Einflüsse, ebenso die Einwirkung von Beruf usw. (5).

Die Arbeiten einzelner Wissenschaftler, die Ergebnisse aus staatlichen und anderen Instituten finden ferner in den unzählig vielen Büchern, Schriften und sonstigen Veröffentlichungen über „Rheumatismus" dementsprechende Behandlung. So entstand auch die systematische Einordnung der unter den ver-

schiedensten Gesichtspunkten aetiologisch und symptomatisch analysierten Krankheitsformen in einer Nomenklatur der „rheumatischen" Leiden, von der deutschen Gesellschaft für Rheumabekämpfung im Jahre 1931 herausggeeben.

I. Akute Gelenkerkrankungen:
   A. Akuter Gelenkrheumatismus (Polyarthritis acuta).
   B. Akute Rheumatoide bekannter Infektionen (Sepsis, Scharlach, Typhus, Grippe, Gonorrhoe, Lues usw.).

II. Chronische Gelenkerkrankungen:
   A. Chronischer Gelenkrheumatismus (Polyarthritis chronica). Primär und sekundär entstandene Formen.
   B. Arthritis deformans (Arthropathia).
   C. Chronische Erkrankung der Wirbelsäule (Spondylitis deformans und Spondyl-arthritis ankylopoetica).
   D. Seltenere Formen (neurogene, haemophile, endokrine, psoriatische, alkaptonurische, Perthes'sche, Köhler'sche, Schlatter'sche Gelenkerkrankungen).

III. Andere Erkrankungen der Knochen, Gelenkkapsel, Sehnen, Sehnenscheiden, Schleimbeutel, Fascien und Bänder.

IV. Echte Harnsäuregicht (Arthritis urica).

V. Muskelrheumatismus und Muskelentzündungen (Myalgien und Myositis).

VI. Neuralgien:
   A. Ischias,
   B. Andere Neuralgien.

Diese tabellarische Einteilung stellt keine ideale Lösung dar, sie soll jedoch besonders einen klinisch-praktischen Wert für das Versicherungswesen haben. Sie schafft eine Ordnung in den so weit auseinandergehenden Auffassungen, wie sie unbedingt nicht nur wissenschaftlich als Grundlage zu weiterer Forschung, sondern zu einer umfassenden Sammlung aller rheumatischen Krankheitsfälle und zu zweckmäßigen Vorbeugungs- und Bekämpfungsmaßnahmen notwendig ist.

In einem gewissen Gegensatz hierzu wird von mancher Seite und besonders von pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten aus heute die Ansicht vertreten, daß die Erfassung des Rheumaproblems in anderem Sinne wie bisher notwendig sei. Unter „Rheumatismus" sei eine Erkrankung des ganzen Menschen zu verstehen, wobei Teilerscheinungen am Bewegungsapparat besonders hervortreten können, die morphologisch als rheumatisch mit klinischen, immunbiologischen und bakteriologischen Tatsachen in Uebereinstimmung gebracht werden können und als eine hyperergische Reaktion des Bindegewebes aufgefaßt werden müssen (Roessle, Klinge (6) u. a.).

In der Therapie war man sehr oft bestrebt, die Forschungsergebnisse über die Aetiologie zum Ausgangspunkt zu nehmen, wobei es allerdings nicht ausblieb, daß die Behandlung sich oft auch nur zu einer symptomatischen gestaltete. So ist es denn verständlich, daß früher bei der geringen Kenntnis über die vielseitigen rheumatischen Erkrankungen die verschiedensten Mittel in der physikalischen und medikamentösen Therapie ihre Anwendung fanden. Wir wissen, daß sehr lange antiphlogistische Heilmethoden, der Aderlaß, diaphoretische Prozeduren und andere Maßnahmen vorgenommen wurden. Unter den vielen innerlichen Mitteln wurden Getränke wie Zitronensaft, ferner Jodkalium, Kalium nitricum, Kalomel, Sublimat, Kolchikum, Tartarus stibiatus und anderes mehr verordnet (7).

Die Behandlung des „akuten Gelenkrheumatismus" hat dann, als im Jahre 1874 die Darstellung der Salicylsäure in einem einfachen Verfahren gelungen war, eine neue Richtung bekommen, so daß die früheren Mittel fast in Vergessenheit gerieten. Seit der Einführung in die Therapie im Jahre 1876 durch Stricker, Buß u. a. (8) sowie besonders, seitdem 1877 von Senator (8) auf die besondere Wirksamkeit von Natrium salicylicum aufmerksam gemacht wurde, finden die Salicylate bis heute als Hauptmedikamente unter der großen Zahl von Antirheumatica die häufigste Verwendung. Durch sie konnten oft solch frappante Wirkungen und derart gute Erfolge erzielt werden, daß sich die Auffassung geltend machte, die Salicylate wirkten direkt spezifisch auf den akuten Gelenkrheumatismus. Ein Versagen schließe auch sicher sofort die Diagnose „akuter Gelenkrheumatismus" aus und mache die Annahme einer septischen oder anderen Gelenkerkrankung wahrscheinlich.

Sehr häufig traten aber bei der Salicylbehandlung mit größeren Dosen auch erhebliche Nebenwirkungen auf, die in Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Schwindelgefühl, Uebelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Durchfällen, profusen Schweißausbrüchen, Hauterscheinungen wie urticaria- oder scharlachähnlichen Exanthemen usw. bestanden. In solchen Fällen und besonders, wenn sich Intoxikationserscheinungen einstellten, war man gezwungen, einen Wechsel mit dem Präparat vorzunehmen. Ebenso war Salicyl unangebracht, wenn sich durch Albuminurie und Zylindrurie eine beginnende Nephritis anzeigte. Aus diesen Gründen sowie der Tatsache, daß auch eine Reihe von pseudorheumatischen Fällen auf Salicyl nicht reagierten, kam es in der jüngsten Zeit wiederum zu der Einführung einer Fülle von Ersatzpräparaten. Unter diesen sind die Mittel der Antipyringruppe (Antipyrin, Pyramidon, Melubrin usw.) Plenacetin u. a. angeführt (9).

Aus der hiesigen medizinischen Universitäts-Klinik (Direktor: Professor Dr. V. Schilling) soll nun als Beispiel ein Ver-

lauf eines besonderen Falles von „Gelenkrheumatismus" unter der wechselnden Behandlung mit verschiedenen Antirheumatica, wobei sich das Pyramidon als allein wirksam erwies, im folgenden wiedergegeben werden.

Ein 21jähriger Reichswehrsoldat, dessen Eltern und 3 Geschwister alle gesund sind, erinnert sich, außer einer 7 Jahre zurückliegenden Nierenreizung und einer leichten CO-Vergiftung sonst keine Krankheiten durchgemacht zu haben.

Vier Monate vor der Klinikaufnahme erkrankte der Patient an einem Nackenkarbunkel, worauf eine Operation mit 3 Wochen Lazarettbehandlung folgte. Darauf nahm er wieder mit einem hohen Halsverband an allen Uebungen teil. (Erst während seiner jetzigen Erkrankung verheilte die Operationswunde vollständig.) Seit einem Monat besteht eine besondere Anfälligkeit für Erkältungen, Halsschmerzen und Schnupfen. In dieser Zeit (Monat Februar) war der Patient durch die Teilnahme an Uebungen wie Kriechen durch Wassergräben, Zementrohre usw. besonders ungünstigen Einwirkungen ausgesetzt, die zu einer Verschlimmerung der Halsentzündung mit Schwellung der Drüsen am Kieferwinkel und Schmerzen beim Schlucken führten. Kopfschmerzen, Müdigkeit, allgemeine Mattigkeit stellten sich ferner nach einer Fahrt in einem offenen Lastwagen ein. Trotzdem nahm der Patient am Dienst teil, bis sich, nachdem er einen Tag Wache gestanden hatte, am darauffolgenden Morgen Schmerzen in den Seiten und Schultern einstellten und die Arme nur bis in Schulterhöhe gehoben werden konnten. In den nächsten Tagen stellten sich auch Schmerzen in den Füßen (Sprunggelenken) ein. Nach einer ärztlichen Untersuchung lag der Patient wegen Ueberfüllung im Standortlazarett zunächst 3 Tage auf der Revierstube und wurde dann am 11. März 1935 in die hiesige Klinik überwiesen.

Der Befund nach der Aufnahme zeigte folgenden Zustand: Der junge Mann ist kräftig, gut entwickelt und weist gut durchblutete Haut und Schleimhäute auf. Am Kopf besteht keine Druck- und Klopfempfindlichkeit, die Nervenaustrittsstellen sind druckfrei. Bei Bewegungen wird über Schmerz im linken Musc. sternocleidomastoideus geklagt. Seine Schädelansatzstelle ist auf Druck schmerzempfindlich, ebenso sind dort kleine Knötchen fühlbar. Die Augen weisen gleich weite Pupillen auf und reagieren prompt auf Licht sowie Konvergenz. Lidflattern und Nystagmus sind nicht vorhanden. Die Mundhöhle zeigt die leicht belegte Zunge, Mundschleimhäute sind leicht gerötet. Es betseht eine leichte Pharyngitis. Die Tonsillen sind etwas vergrößert. Am Hals befinden sich Drüsenschwellungen beiderseits unterhalb des Kieferwinkels. Zeichen für eine Struma sind nicht vorhanden.

Der Thorax ist gut gewölbt, symmetrisch und zeigt gute Atemexkursionen. Die Grenzen der Lunge sind gut verschieblich, vereinzelt sind rechts oben Rasselgeräusche hörbar. Herzgrenzen und Töne lassen keine pathologischen Veränderungen erkennen, die Aktion ist regelmäßig, der Puls gut gefüllt und regelmäßig. Der Blutdruck beträgt 125/70 R.R.

Das Abdomen ist weich, leicht eindrückbar, Widerstände sind nicht fühlbar. Die Milz ist nicht deutlich abgrenzbar. Die Bauchdeckenreflexe sind regelrecht vorhanden.

An den oberen Extremitäten sind keine deutlichen Veränderungen mehr festzustellen. Schmerzen werden hier nicht geäußert.

Die unteren Extremitäten weisen beiderseits einen leichten Erguß in den Kniegelenken mit starker Schmerzhaftigkeit in Knie- und Sprunggelenken bei Bewegungen auf. Streckung und Beugung wird links nur unter starken Schmerzen durchgeführt. Schmerzen werden ferner im linken Zehengrundgelenk geäußert.

Das Z.N.S. zeigt regelrechte Reflexe. Die Patellarreflexe sind beiderseits nicht auslösbar.

Der Urin ergab keinen pathologischen Befund.

Die Senkungsgeschwindigkeit im Blute ergab 80 mm in der 1. Std. zu 108 mm in der 2. Std. Die Leukozytenzahl betrug 12600. Temperatur 38,5°.

Behandlungsverlauf des Patienten: Die 1. Verordnung am 12. März war Prontosil 3 × tgl. 1 Tbl. per os und 20 ccm tgl. intravenös. Nach 2 Tagen zeigte sich eine etwas geringere Schwellung in den Knie- und Fußgelenken, doch wurde nun auch über Schmerzen in beiden Hüftgelenken geklagt. Das Fieber verlief in kontinuierlicher Form. Die Untersuchung eines Rachenabstriches ergab: haemolytische Streptokokken +.

Am 15. März wurden Klagen über Schmerzen in der linken Schulter und im rechten Ellenbogengelenk geführt.

Am 16. März stellten sich auch Beschwerden an den Ellenbogen-, Hand- und Fingergelenken ein. Die Temperatur beträgt mit geringen Schwankungen immer noch 38°. Das Blutbild zeigt eine Leukozytose und Linksverschiebung der Neutrophilen; die auffällige Monozytose ist in diesem Falle ein deutliches Allergiezeichen. //—, 1/1, 1, 20, 45/16, 16//; Leukozyten: 20100; Hgb. 84 %; Erythrozyten 4,66 Mill.; im dicken Tropfen findet sich eine erhebliche Polychromasie.

Da auf die erste Behandlung keine Besserung erfolgte, wird nun eine Pyramidonbehandlung eingeleitet. Es werden Tabl. 7 × 0,3 g tgl. gegeben. Darauf geht die Temperatur sofort zur Norm zurück. Die Schmerzen in den Gelenken lassen gleichfalls allmählich nach. Blutbildveränderungen bleiben vorerst

noch bestehen. Da der Patient gleichzeitig an starker Stuhlverstopfung leidet, erfolgt Regulierung durch Glyzerin und Pasta Palm.

Am 20. März sind die Gelenke fast schmerzfrei. Auf geringe Herzbeschwerden zeigt sich kein klinischer Befund. Es wird hiergegen Eisblase und Coffein 3 × 20 Tropfen tgl. verordnet. Pyramidon wird weiter gegeben 6 × 0,3 g tgl. Das Befinden bessert sich hierdurch immer mehr. In dieser Zeit heilt auch erst die Operationswunde von dem Nackenkarbunkel vollständig. Die Blutbildveränderung zeigt am 31. März: Hgb.: 90 %; Erythr.: 4,4 Mill.; Leuko: 15800; //—, 8/—, —, 5,60/25,4, wobei die Eosinophilie ein weiteres Allergiezeichen ist. Die Prüfung des Herzens zeigt ein leichtes systolisches Geräusch. Das E.K.G. erweist sich doch als normal. Häufigere Kontrollen der Leukozytenzahlen ergaben folgende Werte: 15400, 14700, 10100, 8200, 15000.

Nach der längeren Pyramidonbehandlung wird am 3. April ein Wechsel im Präparat vorgenommen und dafür Natrium salicylicum mit Natr. bicarbonicum je 4—6 × tgl. 1 g angeordnet. Es stellen sich nun doch wieder Gelenkschmerzen ein, so daß weiterhin gleichzeitig mit Massage und Elektrisieren ein Rückgang der Erscheinungen erreicht werden soll. Vom 17. April wird, da keine Besserung eintritt, Natr. salicylicum mit Melubrin intravenös gegeben.

Es stellen sich am 19. April wieder Temperatursteigerungen ein. Im Bereiche des rechten Schultergelenks zeigt sich eine leichte Schwellung mit Druck- und Schmerzempfindlichkeit. Schmerzen werden bei Streckung und Beugung im rechten Ellenbogengelenk geäußert. Aeußerlich ist dort keine Schwellung bemerkbar. Die rechte Handwurzel ist bei aktiven und passiven Bewegungen ebenfalls schmerzhaft. Eine leichte Schwellung befindet sich am radialen Teil dieses Handgelenks. Die Fingergelenke sind frei beweglich bis auf Einschränkung der Abduktion des rechten Daumens.

Die linke Schulter zeigt ebenfalls eine Schwellung und Druckempfindlichkeit, besonders unter dem Rabenschnabelfortsatz, Spannungsgefühl im Musc. deltoideus. Beweglichkeit des linken Armes ist, wegen der erheblichen Schmerzen in der linken Schulter, stark eingeschränkt. Es besteht eine leichte Schwellung und Schmerzhaftigkeit im linken Handgelenk und den Mittelfingergelenken, ebenso allgemeine Einschränkung der Fingerbeugung.

Da diese Veränderungen nicht zurückgingen, wurde am 23. April wieder eine Therapie mit Pyramidon 6 × 0,3 g tgl. vorgenommen. Der Erfolg trat auch sofort wieder ein, die Temperatur ging zur Norm zurück und die Schwellungen mit Schmerzen besserten sich.

Nach 7 Tagen, am 30. April, wird Gelonida antineuralgica tgl. 4 × 1 Tabl. mit Moorbädern neu verordnet. Doch darauf stellten sich Schmerzen ein, und vom 5. Mai ab kann wieder Pyramidon 6 × 0,3 g tgl. eine schlagartige Besserung erzielen. Durch Herzbeschwerden angezeigt, wurden über dem Herzen leise systolische Geräusche gehört. Die Aktion war etwas unregelmäßig und der Puls weich. Diese Erscheinungen klingen jedoch innerhalb 8 Tagen wieder vollständig ab.

Am 15. Mai wird nochmals ein Wechsel im Präparat mit Solganal versucht, doch wieder treten anschließend Schmerzen mit Schwellungen in den großen Gelenken auf. Deshalb werden nach 6 Tagen dieser Behandlung wieder Pyramidon und Salhuminbäder verordnet. Herzstörungen werden durch Traubenzuckerinjektionen und strenge Bettruhe rasch zum Abklingen gebracht.

Am 3. Juni fühlt sich der Patient im ganzen besser, so daß Pyramidon abgesetzt werden kann. Die Temperatur bleibt niedrig. Das E.K.G. ist normal, eine Herzaufnahme zeigt nichts Besonderes, die Leukozytenzahl beträgt 11400, das Blutbild der Neutrophilen zeigt folgenden Befund: 1, 2/—, —, 5, 58/25, 9.

Am 1. Juli kann Entlassung erfolgen. Das Befinden ist zufriedenstellend. Da der Patient sich noch schwach fühlt, wird ein Erholungsaufenthalt in einem Badeort vorgeschlagen.

Die außerordentlich prompte Wirkung des Pyramidons bei diesem Patienten zeigte nun deutlich, daß es Fälle von „Gelenkrheumatismus" gibt, in denen die Ergebnisse der Therapie in Verbindung mit Ursachenforschung und klinischem Bild einen weiteren Rückschluß auf die so mannigfachen Eigenarten dieser „rheumatischen Leiden" geben und damit Bestätigung oder Nichtbestätigung einer Diagnose ermöglichen. Die Beobachtung, daß das so häufig spezifisch wirkende Natr. salicylicum hier vollkommen versagte, ja daß auch auf die anderen angewandten Antirheumatica nicht ein Stillstand oder wenigstens geringe Abnahme der Erscheinungen, sondern sogar über längere Zeit eine Zunahme der Beschwerden auftrat, kann als wesentliches Moment für diesen Fall angeführt werden.

Auf Grund einer Reihe von klinischen Symptomen, die für den echten akuten Gelenkrheumatismus, den sogenannten Rheumatismus infectiosus specificus (Gräff) (10), hervorgerufen durch ein spezifisches Virus (Schottmüller u. a.) (11), als charakteristisch angeführt werden, hätte auch dieser Fall anfangs unter einer solchen Diagnose unrichtig behandelt werden können. Fieber, Schwellungen und Schmerzen besonderer Art in den Gelenken, auch Veranlassungsursachen wie Erkältung usw. können aber sicher auch in Verbindung mit anderen Symptomen auftreten, die für den spezifischen akuten Gelenk-

rheumatismus als weniger charakteristische Nebenerscheinungen gelten oder die Zeichen dafür sind, daß ein solcher nicht vorliegt. In letzterem Falle kann eine eindeutige Klärung im Sinne der Rheumatoide möglich sein, und wenn dann ferner deren Aetiologie auch nicht direkt nachweisbar ist, sich aber ein typisch septischer Zustand zeigt, so muß ein „septisches Rheumatoid" angenommen werden. Daß dieses eine gut umrissene Krankheit mit sehr gleichartigem Beginn und weiterem Verlauf darstellt, ist schon häufiger bewiesen (Schilling) (12).

Vieles spricht nun dafür, daß auch im oben angeführten Falle nicht ein spezifischer akuter Gelenkrheumatismus, sondern ein „septisches Rheumatoid" vorgelegen hat. In welcher Art das Zustandekommen der Erscheinungen aetiologisch aufzufassen ist, kann man häufig nur sehr schwer feststellen, dieses soll jedoch im vorliegenden Falle versucht werden.

Der Beginn dieser Erkrankung ist sehr wahrscheinlich schon in dem Infekt bedingt gewesen, welcher bei dem Patienten einen Karbunkel erzeugt hat. Infolge der schädigenden Einflüsse im Berufe, durch übermäßige körperliche Anstrengungen, Abkühlungen und Feuchtigkeit mußten auch die Abwehrkräfte des Körpers in ihrer Wirksamkeit herabgesetzt oder nicht ausreichend gewesen sein, so daß eine metastatische Ausbreitung von septischen Noxen gut möglich war. Ektogene Intoxikationen, Stoffwechsel- oder endokrine Störungen waren nicht festzustellen.

Bemerkenswert ist es, daß die leichten Halsentzündungen den Charakter einer echten Angina nicht erreichen. Nach W. Schulz u. a. ist in solchen Fällen die Angina nicht Eintrittspforte, sondern Symptom vorhandener Allgemeininfektion. Dieses und die recht bald sich einstellenden Halsdrüsenschwellungen mit geringen Herzkomplikationen sprechen mehr für einen septischen Zustand. Während der Prontosilbehandlung ergaben sich bei einer Rachenabstrichuntersuchung haemolytische Streptokokken. Ob diese Erreger allerdings eine direkte ursächliche Wirkung bedingten, war nicht ersichtlich, denn das spezifische Streptokokkenpräparat versagte in diesem Falle, während Pyramidon, dem von den meisten Autoren eine solche antibakterizide Wirkung nicht zugesprochen wird, sich als allein wirksam erwies.

Wäre auch kein Streptokokkenbefund erhoben worden, so könnte trotzdem ein „septisches Rheumatoid" vorliegen, denn die Reaktionsart des Körpers auf die verschiedensten Noxen macht den Streptokokkenbefund nicht obligat (v. Bergmann) (13). Eine septische Erkrankung kann wohl auch durch verschiedenartige Mikroorganismen hervorgerufen werden, die sich aber von dem spezifischen Virus beim Rheumatismus, wenn es ein solches gibt, sicher unterscheiden müßten. Es wird an-

genommen, daß jene Erreger, wenn auch in der Mehrzahl der Fälle, so doch nicht immer Eiterkokken sind. An das Vorliegen von Mischinfektionen wird ebenfalls gedacht. Ferner ist es häufig nicht die Art der Erreger, sondern die Lokalisation im Organismus und die Form des Infektionsprozesses, die das Wesen der Sepsis bestimmen (Schottmüller) (14). Die Besonderheit der Krankheitsform wird dann entweder durch immanente Eigenschaften des Keimes oder durch die Reaktionslage des betroffenen Organismus oder durch beides bedingt.

Daß es sich im vorliegenden Falle auch nicht um einen echten akuten Gelenkrheumatismus handelte, zeigte der weitere klinische Verlauf. Die Salicyltherapie versagte vollkommen. Die Herzerscheinungen waren nicht für Rheumatismus inf. spez. charakteristisch und das Blutbild, das beim echten Gelenkrheumatismus auffälligerweise ziemlich unbeteiligt bleibt (Arneth), erwies sich in diesem Falle neutrophil-infektiös mit Linksverschiebung. Die Leukozytenzahl war erhöht. Die sehr starke Blutsenkungsgeschwindigkeit stimmte ebenfalls besser zum septischen Rheumatoid. Es kann auch keine einleitende echte „Grippe" oder „Influenza" vorgelegen haben, die als eine Erkrankung mit typisch epidemischer kontagiöser Verbreitung über große Bevölkerungsteile unter akuten Krankheitserscheinungen und anderen Komplikationen auftritt. Das hauptsächliche Befallensein der großen Gelenke spricht auch mehr für Rheumatoid. Selbst eine pathologisch-anatomische Untersuchung hätte hier kaum ergänzend zur Klärung dieses Falles beitragen können, da es in den meisten Fällen wohl recht schwierig ist, eine Entscheidung über die Abgrenzung von spezifisch-rheumatischen Gewebsveränderungen oder septischen Granulomen zu treffen (15).

Die von mancher Seite betonte Unmöglichkeit, sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch dieses zweifellos durch septische Vorgänge bedingte Rheumatoid vom spezifischen Gelenkrheumatismus scharf abzugrenzen, wird hier durch die auffällige Wirksamkeit des Pyramidons eingeschränkt, die mit dem klinischen Bilde und Verlauf gestattete, den vorliegenden Fall als ein septisches Rheumatoid abzugrenzen.

Die in den letzten Jahren in der Literatur mitgeteilten anderen Erfahrungen mit Pyramidondarreichung bei „Gelenkrheumatismus" weisen bei seinen verschiedenen Formen auf gute Erfolge hin. Es wäre jedoch auf Grund des vorliegenden Falles nachzuprüfen, ob nicht primär chronische Erkrankungen aus der Gruppe der „septischen Rheumatoide" hauptsächlich therapeutisch beeinflußt werden.

Nachdem das Pyramidon von den Höchster Farbwerken 1896 herausgegeben wurde, teilte Roth (16) (1897) unter an-

derem als erster über die Wirkung bei 9 Fällen von „akutem Gelenkrheumatismus" mit, daß in kurzer Zeit bei Dosen von 5 × 0,3 g tgl. Fieber und Gelenkbeschwerden zurückgegangen sein sollen. Es traten keine Nebenerscheinungen auf. Wenig Erfolg war bei 5 Fällen von „chronischem Gelenkrheumatismus" trotz Tagesdosen von 3,0 g festzustellen. Ebenso zeigte sich keine Pyramidonwirkung bei Gelenkschwellungen auf gonorrhoischer Basis. Roth weist auf eine spezifische Wirksamkeit hin, die gleich der Salicylsäure augenscheinlich auch dem Pyramidon zukomme.

Eine Anzahl weiterer Autoren, die um die Jahrhundertwende Mitteilungen über Pyramidonwirkungen bei „Gelenkrheumatismus" veröffentlichten, sind bekannt. Unter ihnen wird von Breyer (17) (1899) über 15 Fälle von „akutem" und 2 Fälle mit „chronischem" Gelenkrheumatismus berichtet, wobei sich das Pyramidon besonders in seiner schmerzstillenden Wirkung als brauchbar erwies. Pauli (18) bezeichnet 1900 das Pyramidon als ein sehr gutes Ersatzpräparat für die Salicylsäure, meint jedoch, es sei nur bei gewissen Fällen von „akutem Gelenkrheumatismus" anwendbar. Die Tagesdosen betrugen bis 2,5 g. Die häufig spezifisch günstige Einwirkung schließe jedoch nicht Nebenwirkungen aus, wie sich z. B. einmal schmerzhafte Paraesthesien in beiden Unterarmen und bei einer anderen Patientin ein nicht juckendes Exanthem zeigten. Hirschkorn (19) hat auch günstige Beobachtungen bei „chronischem Gelenkrheumatismus" mit gleichzeitiger Bäderbehandlung gemacht. Müller-Krautheim (20) untersuchten antipyretische und analgetische Pyramidonwirkung an 300 Fällen und stellten bei drei Polyarthritiserkrankungen mit Endocarditis schnelle Entfieberung und Rückgang der Schmerzen nach 4—6 × 0,3 g Pyramidonverabreichung pro die fest. Andererseits wurde der „akute Gelenkrheumatismus" abwechselnd mit Natr. salicylicum, Antipyrin und Pyramidon behandelt. Davon wurde letzteres von der Patientin gut vertragen, wobei die besonders schnelle Wirkung hervorgehoben wird.

In der Literatur hat hiernach bis zum Jahre 1927 die Pyramidonbehandlung bei „rheumatischen Leiden" fast keine Erwähnung gefunden. Erst dann berichtet wieder Schottmüller (21) über besondere Erfolge mit Pyramidon bei „akutem" und „chronischem" Gelenkrheumatismus und besonders in solchen Fällen, die durch Natrium salicylicum unbeeinflußt blieben. Jochmann, Weintraud, Umber, Hegler wiesen wohl vorher auf die Antipyretica hin, ohne daß dem Pyramidon jedoch eine Sonderstellung zugewiesen wurde.

Bodenstab (22) veröffentlichte die nach Schottmüllers Ansicht zahlreichen Fälle von „akutem" und „chronischem" Gelenkrheumatismus, die mit gutem Heilerfolge behandelt wurden.

Es wird besonders bei „akutem Gelenkrheumatismus" (Gruppe I Fall 1—11) über schnelle Entfieberung nach ausschließlicher Pyramidonbehandlung berichtet. Die Gelenkbeschwerden schwanden augenblicklich, so daß die Entlassung der Patienten in kurzer Zeit beschwerdefrei erfolgen konnte. Die tägliche Dosis betrug 2,0 g Pyramidon. Bei Fall 10 und 11 erwies sich eine längere Behandlung bis über das Verschwinden der Gelenkbeschwerden hinaus als notwendig, da bei zu frühzeitigem Absetzen die Krankheitserscheinungen wieder auftraten. In Gruppe II (Fall 12—23) wird auf eine gleich günstige Wirkung bei abwechselnder Behandlung mit Salicyl und Pyramidon hingewiesen. In einem Falle bringt eine Salicyltherapie ein Rezidiv nach Pyramidonbehandlung zum Rückgang, in einem anderen Falle war es umgekehrt. Ein Fall von „subakutem Gelenkrheumatismus" konnte weder durch Pyramidon noch Salicyl beeinflußt werden, die Beschwerden verschwanden allmählich. Vier Fälle der letzten Gruppe III werden als solche zusammengefaßt, wo ein vollständiges Versagen der Salicyltherapie die Anwendung eines Ersatzpräparates notwendig machte und Pyramidon sich durch Entfieberung und Verminderung der Gelenkerscheinungen bei den Patienten als wirksam erwies. Fall 28 zeigte die oft notwendige hohe Dosierung von 3,0 g täglich. Eine zweimonatige Salicylbehandlung brachte keine Heilung, während durch 2,4 g pro die schnelle Besserung eintrat und bei 3,0 g tgl. die Beschwerden vollständig verschwanden. Bei geringeren Dosen stellten sich Schmerzen ein. In einem anderen Falle soll auch eine Kombination von 2,0 g Salicyl und 2,0 g Pyramidon eine Besserung zur Folge gehabt haben. Bei „chronischem Rheumatismus" soll Schottmüller mit Pyramidon teilweise überraschende Ergebnisse erzielt haben.

Fast um dieselbe Zeit berichtet auch Lämmerhirt (23), daß er die Pyramidonbehandlung bei seinen Patienten geprüft und in einzelnen Fällen nach Ueberwindung des akuten Stadiums eine frappante Wirkung gesehen habe. Er gab Pulver täglich 2 × 1 g mit einer Zwischenzeit von einer Stunde. Nach der 1. Gabe sollen die Patienten „in Schweiß gebadet" sein, und nach der 2. Gabe fühlten sie sich „wie neugeboren". Patienten mit kompensiertem Herzfehler vertrugen die starke Reaktion gut. Pyramidon in solchen großen Dosen kürze daher die Krankheit (Gelenkrheumatismus) wesentlich ab, zumal sich keine wesentlichen Nebenerscheinungen bemerkbar machten.

Die Veröffentlichungen Bodenstabs gaben ferner Leber (24) Veranlassung zu umfangreichen Untersuchungen beim Mannheimer städtischen Krankenhause, um die Pyramidonbehandlung bei rheumatischen Erkrankungen zu prüfen. Unter den 44 Fällen, die von Leber als „akuter Gelenkrheumatismus" bezeichnet werden, sollen

1. 22 Kranke mit weniger schweren Erscheinungen in 8—14 Tagen Nachlassen von Fieber und Schmerzen und keine Nebenerscheinungen gezeigt haben. Die Pyramidondarreichung erfolgte mit steigenden Dosen von 2—6 × 0,3 g tgl. und mit abfallenden als Nachbehandlung. Die weiteren Ergebnisse waren gut. Das Ansteigen der anfangs kurzen Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit wurde als prognostisch günstiges Zeichen betrachtet.
2. Bei 19 Patienten konnte mit erhöhten Pyramidongaben (2,4 g—3,0 g pro die) in 3—4 Tagen Linderung der Beschwerden erreicht werden. Die Gelenke wurden wieder beweglich, und die Schmerzen hörten auf; Dauer der Behandlung richtete sich je nach den Anfangsbeschwerden 7—14 Tage.
3. Bei 3 Polyarthritiden mit Erythema nodosum soll durch Pyramidon eine günstige Wirkung erzielt worden sein.

Von „subakutem Gelenkrheumatismus" werden 13 Fälle angeführt, die ebenso durch Pyramidon eine Besserung, wenn auch nicht so rasch, ergeben hätten. Bei 2 Ausnahmen war allerdings eine Besserung durch Atophanyl und Salicyl zu beobachten. Leichte Uebelkeit stellte sich bei Gaben über längere Zeit ein. Meist erfolgte hier Besserung in 2—3 Wochen. Bei Rezidiven war die Wirkung mit Pyramidon gut. 12 Fälle von „chronischem Gelenkrheumatismus" ergaben keine gute Beeinflußbarkeit durch Pyramidon. Immerhin besserten sich 9 Fälle. Die Behandlungsdauer war verschieden, und es mußten Dosen über 3,0 g pro die gegeben werden, ferner Kombinationen mit Bädern. Bei den übrigen 3 Fällen war auch durch andere Mittel keine Besserung zu erreichen. Die Behandlung von 22 Fällen mit „Endocarditis rheumatica" führte durch die Pyramidontherapie zu sehr guten Ergebnissen. Fieber, Gelenkaffektionen ebenso Tachykardie gingen zurück.

Nach Schultz (25) ergaben 2—3 g Pyramidon bei sog. „akutem Gelenkrheumatismus" im Vergleich mit anderen antirheumatischen Mitteln die besten Erfolge. Es soll nur eine geringe Giftigkeit bestehen.

Bei der „akuten Polyarthritis" hat Baatz (26) den Eindruck gewonnen, daß unter der Pyramidonbehandlung die Patienten noch schneller schmerzfrei werden als beim Salicyl, so daß er jenes vorzieht.

Dieser Ueberblick der Literaturveröffentlichungen zeigt, daß das Pyramidon — Pyrazolonum dimethylaminophenyldimethylicum — in der Therapie der rheumatischen Erkrankungen schon um die Jahrhundertwende Erwähnung fand, daß aber erst nach längerer Zeit und dann besonders von Schottmüller wieder auf seine besondere Bedeutung aufmerksam gemacht wurde; dies führte dazu, daß ihm heute sicher eine Sonder-

stellung unter den Antirheumatica eingeräumt werden muß. Doch es kann auch festgestellt werden, daß heute bei manchen Autoren noch verschiedene Ansichten über die Art der Fälle geäußert werden, bei denen eine Pyramidontherapie in Frage kommt. Der Wirkungsmechanismus wird ebenfalls in verschiedener Weise zu erklären versucht.

Die souveränen Medikamente zur Behandlung der „rheumatischen Erkrankungen" sind seit ihrer Einführung die Salicylate gewesen und werden es wohl vorläufig auch noch weiter bleiben. In zweifelhaften Fällen hat ihre Wirksamkeit bezw. Unwirksamkeit wiederholt zur Festsetzung einer Diagnose beigetragen. Das klinische Bild, das Gemeinsames mit anderen Krankheitsprozessen zeigt, kann durch die typischen histologischen Gewebsveränderungen mit der Zugehörigkeit zum Rheumatismus spez. inf. (Gräff) charakterisiert werden, womit diese erste Hauptgruppe unter den rheumatischen Erkrankungen festgelegt wird. Da diese Untersuchungsmöglichkeit aber sehr selten gegeben ist, so fördert klinisch die Salicyltherapie eine Entscheidung in diesem Sinne.

Allerdings sind die Meinungen über die Salicylwirkung auch nicht immer einheitlich gewesen. Es hat sich gezeigt, daß ein Effekt häufig erst nach einer besonderen Anwendungsweise als Klysma oder mit intramuskulären sowie intravenösen Injektionen erzielt wurde (27). Auch hohe Dosen führten manchmal zu einem besseren Ergebnis. Ferner wird berichtet, daß sich nur bei dem echten akuten Gelenkrheumatismus meist innerhalb weniger Stunden Schmerzen Gelenkschwellungen und Fieber zum Verschwinden bringen ließen, nachdem große Dosen und gleichzeitig die doppelten Mengen Natrium bicarbonicum verabreicht wurden (28). Andererseits wird aber auch den Salicylaten nur eine symptomatische Einwirkung zugesprochen, keinesfalls aber eine spezifisch-kausale (Motzfeld) (29). Die Meinung, daß sie die Krankheitserscheinungen nur „maskierten", ist jedoch wohl übertrieben. Eine Beobachtung, daß in den letzten Jahren sich bei den rheumatischen Erkrankungen eine Zunahme der Krankheitsdauer gezeigt hat und der krankheitscoupierende Effekt durch Salicylate geringer geworden ist (Uhlenbruck und Zimmer) (30), hat noch keine allgemeine Bestätigung gefunden.

Es wird also von vielen Autoren hauptsächlich eine stark schädigende Wirkung der Salicylate auf die spezifischen Erreger angenommen. Wenn häufig mitgeteilt wird, daß Salicyl nicht vor Uebergang in protrahiert verlaufende Formen oder vor Rezidiven zu schützen vermag, so liegen hier vielleicht auch nicht immer jene Fälle vor, für die ein spezifischer Erreger in Frage kommt. Häufig wird auch darauf hingewiesen, daß keinerlei Beweis vorliege, ob die Salicylate Herz- und andere innere Komplikationen verhüten bezw. auf sie ein-

wirken könnten (Master und Romanoff) (31). Es müßte bei den Patienten, die solche Erscheinungen aufweisen und bei denen durch Pyramidon besonders günstige Heilerfolge erzielt und mitgeteilt werden (Schottmüller), immer die Diagnose eines septischen Rheumatoids in Erwägung gezogen werden.

Die Abgrenzung der Wirksamkeit von Salicylaten und Pyramidon wird mitunter schwierig durch die Wirksamkeit der Salicylate auf die anaphylaktischen Erscheinungen, die durch die Serumtherapie hervorgerufen werden, so daß diese Feststellung auch zur Begründung der Salicyltherapie bei der zweiten Gruppe, den nicht spezifischen rheumatischen Erkrankungen, führte. Es sind dieses jene Fälle von Rheumatismus, die eine besonderartige Auswirkung einer Infektionskrankheit darstellen, eine Sensibilisierung des gesamten Mesenchyms infolge kontinuierlicher und protrahierter Eigenimpfungen von einem Infektionsherd aus (Rössle, Klinge Veil (32) u. a.). Hierdurch soll es zu einer hyperergischen Entzündung kommen mit den 3 Stadien: fibrinöse Quellung (rheumatisches Frühinfiltrat), granulomatöses Stadium (Aschoff'sche Knötchen) und fibröse Narbenbildung. Die Aufgabe der Therapie soll in diesen Fällen in der Verhütung der Angriffe auf das Mesenchym bestehen und durch konstitutionell gerichtete Maßnahmen eine Stärkung der Abwehrkräfte desselben erreichen. In dieser Richtung wird besonders dem Salicyl und ähnlichen Medikamenten chemisch eine entquellende Wirkung auf die Bindesubstanzen zugesprochen, so daß der fibrösen Quellung entgegengewirkt würde. Auch soll durch Salicyl die Konzentration der zirkulierenden Antikörper vermindert werden.

Mit der Beurteilung der Salicylpräparate sind die vielen Beobachtungen und Forschungen über das Pyramidon eng verknüpft. Es läßt sich jedoch aus ihnen ersehen, daß eine vollkommene Beantwortung vieler Fragen bezüglich der Wirksamkeit von Salicylaten und Pyramidon noch nicht möglich ist. Die Hauptfragen sind folgende:

1. In welchen Krankheitsfällen wirkt das Pyramidon?
2. An welcher Stelle im Organismus greift es hauptsächlich an?
3. Wie ist der Wirkungsmechanismus zu erklären?

Eine große Zahl von Hinweisen und Erklärungsversuchen liegen hierüber von verschiedenen Forschern vor.

Viele Autoren nehmen noch für das Pyramidon eine spezifische Wirksamkeit gleich dem Salicyl bei echten Rheumatismusfällen an. Besonders Schottmüller weist immer wieder auf die guten Behandlungserfolge bei „akuten" und neuerdings auch bei „chronischen Polyarthritiden" hin. In den Fällen, in denen ein spezifisches Virus als Ursache angenommen wird, hat sich für eine bakterizide Einwirkung jedoch noch kein Beweis erbringen lassen.

Man muß auch bedenken, daß bei diesem im Fluß befindlichen Krankheitsbilde „Rheumatismus" die verschiedenen Autoren unter dem gleichen Namen ganz verschiedene Krankheiten im Auge haben können.

In den sogenannten Fällen von „akutem" und „chronischem Gelenkrheumatismus", bei denen meist eine Salicylresistenz und Pyramidonüberlegenheit durch besseres Einwirken auf die Krankheitsprozesse im Inneren gegenüber den Salicylaten hervorgehoben wird, könnte es sich daher sehr wohl um „Rheumatoide" gehandelt haben.

Die Anfangserfolge mit Pyramidon haben auch nicht in gleichem Maße zu einer allgemeinen Verbreitung der Pyramidontherapie führen können, wie sie sich bei den Salicylderivaten gezeigt hat. Wenn daher zunächst die Mitteilungen über die Wirksamkeit des Pyramidons zahlenmäßig nicht so sehr in Erscheinung getreten sind und vielleicht mancherseits auch ihm gegenüber jetzt noch Ablehnung geäußert wird, so kann wohl angenommen werden, daß seine Wirksamkeit nur in bestimmten Fällen eintritt, wie es sich in dem oben erwähnten Falle auch gezeigt hat. Wie auch andere Beobachtungen an der hiesigen Klinik ergeben haben, handelt es sich anscheinend gerade um die septischen Rheumatoide, welche dem echten Rheumatismus ähnlich, aber in Wirklichkeit wohl doch selbständige Krankheiten sind. Weitere Forschungen nach der Aetiologie müssen daher immer wieder versuchen, klarzustellen, ob der echte Gelenkrheumatismus vielleicht auch nur eine Erscheinungs- oder Reaktionsform einer weitverbreiteten Infektionskrankheit (z. B. Grippe) darstellt und wie weit vielleicht wirklich fließende Uebergänge zum septischen Rheumatoid bestehen.

Klinisch wird das Pyramidon beim Menschen ferner zu verschiedensten Zwecken, häufig in therapeutischen Einzeldosen von 0,3 g und Tagesdosen von 1,5 g, hauptsächlich als Antipyreticum, Antineuralgicum, Nervinum und Hypnoticum angewandt.

Die Resorption des Pyramidons erfolgt schnell und nach etwa 15—20 Minuten kann durch einen roten Farbstoff (Rubazonsäure) im Harn die Ausscheidung sichtbar sein. Angriffspunkte sind sehr wahrscheinlich die die Körperwärme regulierenden Zentren, so daß sich die Temperaturherabsetzung ergibt. Die schmerzstillenden und beruhigenden sowie zahlreiche andere Wirkungen sind daher Momente, die bei zahlreichen Krankheiten auch die Anwendung von Pyramidon rechtfertigen.

Günstige Beeinflussung besonders von Atmung und Appetit zeigte sich so bei Pyramidonbehandlung von Typhuserkrankungen. Von Winternitz-Koranyi (33) ist auf die Wirkung des Pyramidons gegen Entzündungen aufmerksam gemacht worden.

Daß sich bei zweckmäßiger Dosierung nicht nur eine symptomatische, sondern auch darüber hinaus eine sehr gute kausale Beeinflussung zeigte, erwies sich bei Versuchen an fieberfreien Kranken. Es ergab sich, daß der Organismus durch Pyramidon umgestimmt wird. Der Wirkungsmechanismus für die Entzündungshemmung ist allerdings noch nicht genau bekannt. Nach Kramer (34) führte bei Herzklappenentzündungen rheumatischer Natur eine Behandlung in der Form von sogenannten hohen Pyramidonstößen zu guten Heilerfolgen. Bei einer ganzen Anzahl von entzündlichen Erkrankungen wie auch beim „Gelenkrheumatismus" vermutet Eppinger (35) einen Plasmaaustritt. Versuche sollen ergeben haben, daß Pyramidon die Fähigkeit besitzt, diesen Plasmaaustritt zu hemmen, ebenso wie es bereits von Eisen und Kalk bekannt ist. Dieser Wirkung werden auch die Erfolge bei akuten Endokarditiden zugesprochen. Besonders lang dauernde große Pyramidongaben, welche häufig die subjektiven Beschwerden der Patienten besserten und auch die objektiv nachweisbaren günstigen Veränderungen erbrachten, hinterließen den unbedingten Eindruck, daß Pyramidon nicht nur ein Symptomaticum, sondern auch ein aetiologisch wirksames Pharmakon darstellt.

Das allgemeine Wirkungsbild toxischer Dosen dieses Pyrazolonderivates ist durch Erregungserscheinungen des Zentralnervensystems charakterisiert, wie Versuche bei Warm- und Kaltblütern ergeben haben. Nach Filehne (36) tritt bei Fröschen zunächst Stupor ein, dann Krämpfe, die Pikrotoxinkrämpfen gleichen, schließlich tritt wieder ein Lähmungszustand auf, wobei eine curareartige Lähmung der motorischen Nervenendigungen zu beobachten ist. Pyramidon besitzt nach Januschke und Lasch (37) in Konzentrationen von 1 : 25 000 aufwärts an allen daraufhin untersuchten isolierten Organen einen tonusherabsetzenden, peripherischen, in größeren Dosen die Peristaltik aufhebenden Einfluß auf die glatte Muskulatur. Der Angriffspunkt soll höchstwahrscheinlich in der glatten Muskulatur selbst zu suchen sein. Von Nichtopiaten war einzig und allein Pyramidon imstande, im Testversuch eine vollständige Analgesie herbeizuführen, die allerdings an Sicherheit mit der Wirkung der Opiate nicht zu vergleichen und auch durch die Erhöhung der Dosis nicht zu steigern ist (Haffner) (38). Nach dem Experiment erreicht man heute mit den nicht suchtmachenden Mitteln den stärksten analgetischen Effekt bei Kombination der Opiumrestalkaloide mit Pyramidon. Optimal wirksam erwies sich eine Kombination Kodein, Narkotin und Pyramidon.

Ueber schädliche Wirkungen, Kollapserscheinungen, Erbrechen, lästige Schweiße, Urticaria, Diuresehemmung durch Schädigung des Nierengewebes sowie Vergiftungstod (39) wird in einigen Fällen berichtet, jedoch sicher nur bei ganz erheb-

lichen Ueberdosierungen und in solchen extremen Fällen, wo es sich um eine besondere Prädisposition handelt. Daß Pyramidonmißbrauch zur Agranulozytose führe, wurde nicht bestätigt, da Versuche hierüber völlig negativ ausfielen. In solchen Fällen, wo Veränderungen des Blutbildes durch Pyramidon auftraten, lag in erster Linie eine individuelle Ausnahmereaktion vor (Schilling) (40). Es werden daher auch regelmäßige Blutuntersuchungen bei Pyramidondarreichung gefordert. Man soll auf etwaige Ueberempfindlichkeit der Patienten achten, und Pyramidon sollte mit gleicher Vorsicht wie narkotische Mittel verordnet werden.

Beobachtungen (Fischer) (41), daß bei der Serumkrankheit auch manchmal polyarticuläre Gelenkergüsse mit periarticulären Schwellungen auftreten, die auf eine Pyramidonbehandlung gut reagieren, obwohl die anderen Symptome der Serumkrankheit, die Exantheme und Drüsenschwellungen weniger beeinflußt werden, lassen an die Wirksamkeit bei allergischen Zuständen denken. Der Begriff der Allergie wurde in der jüngsten Zeit jedoch vielerseits so häufig zur Erklärung von aetiologisch wenig erfaßbaren Krankheitszuständen angeführt, so daß auch vor dieser etwas übertriebenen Einstellung gewarnt wird.

Einen wesentlichen Fortschritt bedeutet es allerdings für die Differentialdiagnose bei solchen Krankheitsfällen, daß es durch die Anwendung der „biologischen" Beurteilung, worunter alle jene Mittel ärztlicher Beobachtung zu verstehen sind, die auf Lebensäußerungen des kranken Organismus gegenüber dem ursächlichen Agenz beruhen, möglich ist, einen allergischen Zustand besser auszuwerten (42). Dieses ist auch unter einfachen Verhältnissen in der Praxis ausführbar durch Aufstellung des sogenannten „unspezifischen Status" nach V. Schilling.

Der kurze Ueberblick läßt erkennen, welche Bedeutung verschiedene Autoren dem Pyramidon und seiner Wirksamkeit auch in verschiedenartigen Krankheitsfällen zumessen und wie unterschiedlich und mannigfach die Ansichten über diese Fragen noch sind. Unter Berücksichtigung des eingehend als Beispiel geschilderten Krankheitsfalles und auf Grund anderer Beobachtungen an der hiesigen Klinik kann jedoch nun nochmals gesagt werden, daß unter den rheumatischen Erkrankungen als 3. Gruppe, das „septische Rheumatoid" eine primär chronische Krankheit darstellt, die sehr wahrscheinlich hauptsächlich durch Pyramidon therapeutisch beeinflußt wird. Es kann sehr gut angenommen werden, daß Pyramidon an den vegetativen Nervenzentren seinen Angriffspunkt im Organismus hat.

Wir wissen, daß manche allergische Krankheiten, aber auch der klinische Verlauf anderer Infektionskrankheiten häufig durch den Vorgang, den man Antigen-Antikörperreaktion be-

zeichnet, wesentlich bestimmt wird. Es ist nun ferner in hohem Grade wahrscheinlich, daß auch die Antikörperbildung durch das Nervensystem gesteuert werden kann. Viele klinische Beobachtungen weisen auf die Abhängigkeit mancher Immunvorgänge von der nervösen Verfassung im Organismus hin. Dieses Problem wird vielleicht auch dadurch beleuchtet, daß es z. B. möglich ist, einen Asthmatiker sowohl durch Entziehung des Antigens wie durch Psychotherapie zu heilen.

Der Wirkungsmechanismus des Pyramidons wäre so zu erklären, daß vielleicht durch Einwirkung auf das Nervensystem von diesem wiederum eine vermehrte Antikörperbildung und damit eine Unterstützung der Abwehrstoffe ausgelöst wird. Diese Reize könnten auf humoralem Wege übertragen, und die Aktivität des Krankheitsprozesses kann so möglicherweise mittels Pyramidon in hohen Dosen einer Desensibilisierung unterworfen werden. Da in verschiedenen Versuchen nachgewiesen wurde, daß das Wirkungsbild auch von der Pyramidondosis bestimmt wird, so muß es ferner für eine individuelle Therapie sehr wichtig sein, die richtige therapeutische Gabe zu treffen. Speziell der durch ein „septisches Rheumatoid" geschädigte Organismus scheint außerdem eine ganz besondere Reaktionslage zu schaffen, so daß die Pyramidonbehandlung in diesen Fällen sehr gute Erfolge zeigt und deshalb auch mit Vorzug angewandt werden sollte.

Durch diese Erkenntnis einer speziellen Pyramidonwirksamkeit, die damit in einem weiteren klinischen Symptom auch die Diagnose festigen kann, ist es gleichzeitig möglich, im Sinne einer rationellen Therapie zu handeln.

Am Schlusse dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. V. Schilling, Direktor der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Münster (Westf.), für die freundliche Ueberlassung des Themas meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

## Literaturverzeichnis.


1. Hegler: Der akute Gelenkrheumatismus, in v. Bergmann-Staehelin, Handbuch der inneren Medizin, Bd. 2, 1925.
2. Ballonius: zit. in Nothnagel, Spezielle Pathologie und Therapie, V. Bd. 2, 1901.
3. Frank, Cullen, Mitschel, Foriep, Friedländer, Prout, Fuller u. a. zit. wie bei 2.
4. Gerhardt: Ueber Rheumatoidkrankheiten, Verh. a. d. XIV. Kongreß für innere Medizin, 1896.
5. Veröffentlichungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumabekämpfung, Heft 1, Berlin 1927.
6. Klinge: Der Rheumatismus. Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie begründet von O. Lubarsch und R. v. Ostertag, 27. Bd., München 1933.
7. Weintraud: Der akute Gelenkrheumatismus, in Kraus und Brugsch, Spez. Path. u. Ther. 1919.
8. Stricker: Buss, Senator: zit. wie bei 7.
9. Zimmer: Die Behandlung der rheumatischen Krankheiten, Leipzig 1930.
10. Gräff: Infektionskrankheiten mit dem Rheumasymptom in der Lehre von der fokalen Infektion, Rheumaprobleme Bd. 2 Path. Anatomie und Histologie des Rheumatismus infectiosus, Rheumaprobleme, Bd. 1, Leipzig 1929.
11. Schottmüller: Zur Klinik der rheumatischen Infektion unter Berücksichtigung der Aetiologie und Therapie. Rheumaprobleme Bd. 3, Leipzig 1934.
12. Schilling: Ueber die praktische Bedeutung der Unterscheidung von Angina, septischem Rheumatoid, echtem Gelenkrheumatismus und Grippe, D. Medizinische Welt Nr. 8, 1935.
13. v. Bergmann: „Rheuma und Pseudorheumatismus", Veröffentlichungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumabekämpfung, Heft 4, Berlin 1929.
14. Schottmüller: Die septischen Erkrankungen, in v. Bergmann-Staehelin, Handbuch der inneren Medizin, 1925.
15. Medizinische Gesellschaft Leipzig. Sitzung vom 30. Juni 1931, Klin. Wochenschrift 1931, S. 2238.
16. Roth: Ueber die Wirkungsweise des Pyramidons bei verschiedenen Krankheitszuständen. Wien, Kl. Wochenschrift 1897, Nr. 44.
17. Breyer: Die praktische Verwertung des Pyramidons als fieberwidrigen und schmerzstillenden Mittels. Inaugural-Dissertation, Breslau 1899.
18. Pauli: Ueber Nebenwirkungen des Pyramidons, Zentralbl. f. d. ges. Therapie, Wien 1900, Nr. 3.

19. Hirschkorn: Neuere Erfahrungen mit Pyramidon. Allgem. Wien. Med. Ztg. 26. März 1901.
20. Müller-Krautheim: Ueber Pyramidon. Dtsch. Praxis 1903.
21. Schottmüller: Behandlung des akuten und chronischen Gelenkrheumatismus mit Pyramidon. München Med. Wo.-Schr. 1927 Nr. 20 und 1929 S. 502.
22. Bodenstab: Ueber die Behandlung der Polyarthritis rheumatica acuta und chronica mit Pyramidon. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 159/1928.
23. Lämmerhirt: Pyramidon-Gelenkrheumatismus, Therapie d. Gegenwart 1928, S. 432.
24. Leber: Die Behandlung der Polyarthritis rheumatica und ihrer Komplikationen mit hohen Pyramidongaben. München, Med. Wo. Schr. 1932, Nr. 17.
25. Schultz: Pyramidonbehandlung des Polyarthritis rheumatica, Dtsch. Med. Wo. 1932, S. 466.
26. Baatz: Ueber die Erkennung und Behandlung der rheumatischen Erkrankungen. D. Mediz. Welt, 1934, Nr. 40.
27. Zentralblatt f. innere Medizin, 1927, S. 502.
28. Zentralblatt f. innere Medizin, 1931, S. 958.
29. Motzfeldt: Salicylate in der Behandlung des rheumatischen Fiebers. Kongr. Ztr. Bl. 58, 1930, S. 776, Salizyl b. akutem Gelenkrheumatismus. Kgr. Ztr. Bl. 59, 1931, S. 459.
30. Uhlenbruck und Zimmer: Ueber die Wandlungen im Ablauf der Polyarthritis rheumatica acuta. Klin. Wo. Schr. 1933, S. 881.
31. Master und Romanoff: Behandlung des Gelenkrheumatismus mit und ohne Salicyl. Kongr. Ztr. Bl. 67, 1932, S. 249.
32. Veil: Die Therapie des Rheumatismus. Therapie der Gegenwart. 1934, Nr. 3/4.
33. Winternitz-Koranyi: Entzündungshemmung durch Pyramidon. Dtsch. Med. W. Schr. 1930, Nr. 42.
34. Kramer: Ueber die Behandlung kindlicher Herzklappenentzündungen mit hohen Pyramidongaben. D. Mediz. Welt 1935, Nr. 39.
35. Eppinger: Ueber seröse Entzündung. Klin. Wo. Schr. 1934, Nr. 32.
36. Filehne: Das Pyramidon. Zeitschrift f. klin. Medizin. 1896.
37. Januschke und Lasch: Peripherische Wirkung des Pyramidons, Dtsch. Med. Wo. 1926, S. 1662.
38. Haffner: Experimentelle Prüfung schmerzstillender Mittel. Dtsch. Med. Wo. Schr. 1929, Nr. 18.
39. Schneider: Tödliche Vergiftungen durch Pyramidon. Kongr. Ztr. Bl. 64, 1932, S. 168.
40. Schilling: Ref. geh. auf d. 47. Tagung d. Dtsch. Gesellschaft für innere Medizin. D. Mediz. Welt 1935, Nr. 13, Versuche mit Pyramidon, Luminal und ähnlichen Mitteln zur Nachprüfung d. Agranulzytosefrage. D. Mediz. Welt 1935, Nr. 50.
41. Fischer: Rheumatismus und Grenzgebiete. Berlin 1933.
42. Blutforschung in Klinik und Praxis. D. Mediz. Welt 1935, Nr. 45.

## Lebenslauf.

Als Sohn des jetzt in Münster (Westf.) tätigen Regierungs-Amtsmeisters Julius Klein und seiner bereits verstorbenen Ehefrau Margareta geb. Gasber wurde ich, Willy Leo Klein, am 6. August 1910 in Koblenz a. Rh. geboren. Nach vierjährigem Volksschulbesuch ging ich 1921 zur Realschule über, die ich am 6. Juli 1923 infolge der Ausweisung meiner Eltern durch die französischen Besatzungstruppen wieder verlassen mußte. In der folgenden Zeit war ich je ein halbes Jahr auf der Karl Michaelis- und Menzel-Realschule zu Berlin. Durch Versetzung meines Vaters kam ich 1925 nach Arnsberg i. W., wo ich zur Aufbauschule überging und im März 1931 die Reifeprüfung mit „gut" bestand. Meine medizinischen Studien begann ich im ersten Semester an der Universität Bonn. Nach weiteren 4 Semestern an der Universität Münster bestand ich hier im Juli 1933 das Physikum. In den klinischen Semestern studierte ich ebenfalls in Münster (Westf.) und beendete am 28. November 1936 die medizinische Staatsprüfung. Mein praktisches Jahr begann ich an der orthopädischen Klinik in Engers a. Rh. Vom 1. Januar 1937 habe ich mich an den städtischen Krankenanstalten zu Koblenz hauptsächlich auf der inneren Abteilung fortgebildet.